

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-099048

(43)Date of publication of application : 21.04.1998

(51)Int.Cl.

A23L 1/30  
A23L 1/302  
A23L 1/305  
A61K 31/035  
A61K 31/185  
A61K 31/195  
A61K 31/20  
A61K 31/355  
A61K 31/575  
A61K 31/66  
A61K 31/70  
A61K 38/16  
A61K 39/395

(21)Application number : 08-256978

(71)Applicant : SNOW BRAND MILK PROD CO LTD

(22)Date of filing : 27.09.1996

(72)Inventor : KAWAKAMI HIROSHI  
IDOTA TADASHI

## (54) NUTRITION ENRICHED COMPOSITION

### (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compsn. to be added to formulated milk for body so that the formulated milk excellent in nutrition can be easily prepared, by incorporating specified proportions of taurine, arginine, cholesterol, phospholipid, docosahexaenoic acid, arachidonic acid, etc.

SOLUTION: This compsn. by 100g dry weight contains 0.02 to 2wt.% taurine, 0.2 to 20wt.% arginine, 0.1 to 10wt.% cholesterol, 0.1 to 10wt.% phospholipid, 0.2 to 20wt.% docosahexaenoic acid, 0.1 to 10wt.% arachidonic acid, 0.05 to 20wt.% diallyl oligo saccharide, 0.001 to 0.1wt.%  $\beta$ -carotene, 0.01 to 1wt.%  $\alpha$ -tocopherol. Further, 0.3 to 30wt.% immunoglobulin and 0.7 to 70wt.% lactoferrin phenylene are incorporated to obtain the compsn. of the purpose.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

24.09.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3552856

[Date of registration]

14.05.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

\* NOTICES \*

**JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] the dry weight of 100g of a constituent -- receiving -- a taurine -- 0.02 - 2 % of the weight, and an arginine -- 0.2 - 20 % of the weight, and cholesterol -- 0.1 - 10 % of the weight, and phospholipid -- 0.1 - 10 % of the weight, and docosa-hexaenoic acid -- 0.2 - 20 % of the weight, and an arachidonic acid -- 0.1 - 10 % of the weight, and a sialyloligosaccharide -- 0.05 - 20 % of the weight, and beta carotene -- 0.001-0.1 Weight % and fortification constituent characterized by containing the alpha-tocopherol 0.01 to 1% of the weight.

[Claim 2] The fortification constituent characterized by containing 0.3 - 30 % of the weight of immunoglobulins, and 0.7 - 70 % of the weight of lactoferrin by weight conversion to 100g of nutrition constituents according to claim 1.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

**[Field of the Invention]** This invention relates to the fortification constituent characterized by containing a taurine, an arginine, cholesterol, phospholipid, docosa-hexaenoic acid, an arachidonic acid, a sialyloligosaccharide, beta carotene, and the alpha-tocopherol by the specific ratio. Furthermore, it is related with the fortification constituent characterized by containing an immunoglobulin and lactoferrin in a constituent in the first half. The fortification constituent of this invention being nutritionally excellent, and being used simple, and changing capacity timely, by adding to the modified milk for sucklings, component change near mother's milk can be realized by bottle-feeding, and can cancel the fault of the bottle-feeding which was a single presentation conventionally.

**[0002]**

**[Description of the Prior Art]** The infant formula by which current marketing is carried out is used for the mature fetus from immediately after birth to around nine months. Therefore, the newborn infant immediately after birth will also drink the infant formula of the same presentation (component), although intake has change, since sucked amounts differ for nine months with the weight near 10kg also in a child. However, mother's milk is the colostrum (the post partum - five days) secreted immediately after a delivery, subsequent transitional milk (six - 14 days), and the later milk on and after the 15th, and it is known that not only the content of the component contained but its classes differ greatly. Under these circumstances, a suckling's age of the moon is divided into some partitions, and the milk powder containing the component suitable for each age of the moon is marketed in Europe. For example, in Sweden, the milk powder which limited the use age of the moon henceforth [ after birth - one month two months - three months, four months - five months, six months - seven months, and eight months ] is used. However, the difference in the component contained in each milk powder is only the content of protein and a mineral, and is not what adjusted the amount and class of each component (for example, an immunoglobulin lactoferrin sialyloligosaccharide and beta - carotene etc.) contained characteristic of the mother's milk for every lactation period. Moreover, a fortification constituent called the mother's milk reinforcement (Human milk fortifier) aiming at compensating a mother's milk component is marketed for the low birth weight infant from the former. However, employing efficiently the advantage which mother's milk has, since the amounts of the nutrient (protein and mineral) which a low birth weight infant needs run short only on mother's milk, this fortification constituent strengthened only the protein and the mineral component which mother's milk runs short of, and limits the candidate for use to the low birth weight infant. That is, as protein, the milk proteins (casein and milk serum protein) enough contained in the usual infant formula are only strengthened, and sodium, calcium, iron, magnesium, iron, etc. are only strengthened as a mineral component.

**[0003]**

**[Problem(s) to be Solved by the Invention]** As a result of studying wholeheartedly the component concentration strengthening object containing each components, such as an immunoglobulin contained characteristic of the mother's milk for every lactation period, lactoferrin, a sialyloligosaccharide, and beta carotene, in view of an above-mentioned situation, by blending the component of these each in a specific amount rather than changing only the content of protein or a mineral, this invention persons were nutritionally excellent, and found out the fortification constituent used simple. Therefore, this invention makes it a technical problem to offer the fortification constituent with which component change near mother's milk can be realized by bottle-feeding, and can cancel the fault of the bottle-feeding which was a single presentation conventionally by adding to an infant

formula, changing capacity timely.

[0004]

[Means for Solution] This invention relates to the fortification constituent characterized by a taurine, an arginine, cholesterol, phospholipid, docosa-hexaenoic acid, an arachidonic acid, the sialyloligosaccharide, beta carotene and the fortification constituent characterized by containing the alpha-tocopherol by the specific ratio, and containing an immunoglobulin and lactoferrin further.

[0005]

[Embodiment of the Invention] this invention fortification constituent receives the dry weight of 100g of a constituent. Taurine 0.02-2g, Arginine 0.2-20g, cholesterol 0.1-10g, phospholipid 0.1-10g, Docosa-hexaenoic acid 0.2-20g, arachidonic-acid 0.1-10g, sialyloligosaccharide 0.05-20g, beta - 0.001 to 0.1 g carotene, and alpha- Tocopherol 0.01-1g is included. Moreover, in order to raise a biophylaxis function like prevention of an infectious disease, immunoglobulin 0.3-30g and lactoferrin 0.7-70g may be added to 100g of said fortification constituents. The component change near mother's milk can also realize bottle-feeding by adding this fortification constituent, -2 week changing an addition in 0.1-10g, two weeks - one month timely like 0.01-1g per 100ml of usual \*\*\*\* formula liquid, and after birth in 0.02-2g and one month - two months. Moreover, it is desirable for this fortification constituent to be liquefied, to use and to carry out cryopreservation at -20 degree C in that case. Per 100ml of liquefied fortification constituents, a 0.005 to 0.5 g taurine, Arginine 0.05-5g, cholesterol 0.01-1g, phospholipid 0.01-1g, Docosa-hexaenoic acid 0.05-5g, arachidonic-acid 0.01-1g, sialyloligosaccharide 0.01-5g, beta - 0.05-5mg of carotene, alpha - A 0.001 to 0.1 g tocopherol is contained. Moreover, immunoglobulin 0.02-5g and lactoferrin 0.05-10g may be added to this liquefied fortification constituent per 100ml. The component change near mother's milk can also realize bottle-feeding now in these cases by adding a liquefied fortification constituent, -2 week changing capacity in 10-5ml, two weeks - one month timely like 3-1ml in 5-3ml and one month - two months per 100ml of formula liquid of the usual infant formula, and after birth.

[0006] furthermore, to the fortification constituent in this invention the vitamins (A, B1, B-2, B6, and B12 --) which are a component important for a suckling C, D, K, a folic acid, a nicotinic acid, pantothenic acid, a biotin, an inositol, polyamine (spermine, spermidine, etc.), such as a choline, and nucleic acids (a nucleoside --) minerals (calcium --), such as a nucleotide, DNA, and RNA Magnesium, sodium, a potassium, copper, iron, zinc, sulfur, a selenium, Iodine, chlorine, Lynn, etc. can also add organic acids and enzymes (a citric acid, a propionic acid, an acetic acid, a lactic acid, pyruvic acid, etc.) (a lysozyme, a RAKUTO par oxidase, lipase, etc.) timely. By using such a fortification constituent, the fault of the bottle-feeding which was a single presentation conventionally is cancelable. Moreover, the newborn infant immediately after a weak birth of the immunity force can also be protected from various infection by adding a component (an immunoglobulin, lactoferrin) with about [ not covering too much load over a suckling's unripe metabolism ] and a biophylaxis function by taking in the synthetic milk containing the component of different concentration for every lactation period.

[0007] If the component which constitutes the strengthening object for modified milk for sucklings by this invention can be used as the material marketed or food, especially the origin will not be limited. For example, as an immunoglobulin, after degreasing colostrum, such as cow colostrum powder or cow's milk, goat milk, and human milk, it is a cut off molecular weight 100,000. An immunoglobulin material can be prepared by condensing by ultrafiltration membrane (UF film). Moreover, immunity of the specific antigen can be carried out to the animal under pregnancy, the immunity milk containing the antibody to the specific antigen secreted after childbirth can be degreased, and the concentrated milk prepared by the same approach can also be used as an immunoglobulin material. As lactoferrin, it applies to the approach of JP,63-255300,A etc. correspondingly. It dips in the insoluble support (sulfation SERUROFAIN etc.) which sulfurated skim milks, such as cow's milk, goat milk, or human milk. Collect and prepare the lactoferrin to which it stuck specifically by the eluate of high ionic strength. Or the recombinant Homo sapiens lactoferrin which microorganisms (Biotechnology, vol.13, p498, (1995)), such as yeast, a basidiomycete, Escherichia coli, etc. incorporating the gene of Homo sapiens lactoferrin, produce can be used, and these are marketed. Or it refines as a taurine using activated carbon, ion-exchange resin, etc. according to the approach of JP,59-73561,A etc. from the stock which boiled fish and shellfishes, such as an octopus, a cuttlefish, and a mother-of-pearl, bile, such as a cow and Buta, can be hydrolyzed and prepared and these are marketed as natural food additives. As an arginine, gelatin can be

hydrolyzed and obtained, for example, and this is marketed as natural food additives. As cholesterol, what was refined from the yolk, butter oil, fish oil, a wool low (lanolin), etc. is used, and these are marketed. As phospholipid, the lecithin refined from an soybean, the yolk, cow's milk, etc. is used, and these are marketed. Fish oil, such as a bonito and a tuna, \*\*\*\*, etc. can be used as docosa-hexaenoic acid. As an arachidonic acid, oils, such as the yolk, a fish, and an alga, can be used as stock oil fat, and these are marketed as an arachidonic-acid material. As a sialyloligosaccharide, the sialic-acid joint oligosaccharide prepared from cow's milk or an animal organ can be used according to the approach of JP,59-184197,A etc. As beta carotene, what was extracted from vegetation, such as palm oil, a carrot, a mango, and an apricot, is used, and these are marketed as natural food additives. As alpha-tocopherol, what refined soybean oil, cotton seed oil, corn oil, a wheat germ oil, rice bran oil, etc. in the raw material is used, and these are marketed as natural food additives.

[0008]

[Example] Although this invention is explained more to a detail with the following examples, it is only only illustrating these and this invention is not limited at all by these.

[0009]

[Example 1]

After degreasing preparation cow colostrum 10L of an immunoglobulin according to centrifugal separation (3,000 x G, 10 min, 5 degrees C), it condensed 10 times by ultrafilter diamond flow hollow fiber system DC10L (Amicon) which installed the film of a cut off molecular weight 100,000, concentration liquid was freeze-dried, and 500g of immunoglobulins was obtained.

[0010]

[Example 2]

Preparation skimmilk 200L of lactoferrin was dipped in the column (4cm x 30cm) filled up with sulfation SERURO fine (FUJI SPINNING CO., LTD.), and elution of the lactoferrin to which it stuck specifically was carried out with 1M brine, and it dissociated. After desalting an eluate by electro dialyzer TS-2-10 (TOKUYAMA), it freeze-dried and lactoferrin 40g was obtained.

[0011]

[Example 3]

Whey 800L obtained at the time of the preparation cheesemaking of a sialyloligosaccharide was processed by ultrafilter UF-1-LAB (Filtration Engineering) which installed a cut off molecular weight 10 and the film of 000, and permeate liquid was collected. It is anion-exchange-resin Dowexx[ 1 ] 4 about digestive liquor after cooling permeate liquid at 5 degrees C and removing precipitate. Dip in an acetic-acid mold (15cm x 50cm), and the sialyloligosaccharide was made to adsorb, and with 1M sodium acetate solution, elution was carried out and it collected. After desalting an eluate by electro dialyzer TS-2-10 (TOKUYAMA), 80g of sialyloligosaccharides was obtained.

[0012]

[Example 4]

Manufacture and 1 taurine (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) 5g of a fortification constituent, arginine (consonance fermentation company) 50g, and 60g of sialyloligosaccharides prepared in the example 3 were dissolved in 50-degree C warm water 1L. On the other hand, they are cholesterol (Yoshikawa Oil Mill company) 30g and 30% DHA. 170g (MARUHA CORP.) of content bonito oils, 25% 80g (SUN-TGA25 and Suntory) of arachidonic-acid content fats and oils, 0.2 g 30% beta carotene content palm oil carotene (LION), 40% To the preparation oil which mixed 2.5 g alpha-tocopherol content Riken E oil (Riken Vitamin Co., Ltd.), and was warmed at 50 degrees C, it is 90%. Phospholipid content RESHION After adding P(Riken Vitamin Co., Ltd.)22g, it was made to homogenize with the amino acid solution prepared previously. This homogenization liquid Spray drying was carried out by Pulvis Spray Dryer Model GB -21 (YAMATO), and 400g of modified milk fortification constituent powder for sucklings was obtained. The component presentation of the obtained constituent is shown in Table 1.

[0013]

[Table 1]

成分	含量 (重量%)
蛋白質	14.0
脂質	65.0
タウリン	1.2
アルギニン	11.9
シアリルオリゴ糖	14.3
コレステロール	7.1
リン脂質	4.8
ドコサヘキサエン酸	11.9
アラキドン酸	4.8
$\beta$ -カロチン	0.01
$\alpha$ -トコフェロール	0.24

[0014]

[Example 5]

Manufacture and 2kg [ of 2 colostrum powder of a fortification constituent ] (Japanese pro ten company), and lactoferrin (Japanese pro ten company) 5kg, taurine (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) 5g, arginine (consonance fermentation company) 50g, and 8g of sialyloligosaccharides prepared in the example 3 were dissolved in 45kg of 50-degree C warm water, and the protein solution was prepared. On the other hand, they are cholesterol (Yoshikawa Oil Mill company) 30g and 30%DHA. 170g (MARUHA CORP.) of content bonito oils, 80g (SUN-TGA25 and Suntory) of 25% arachidonic-acid content fats and oils, 0.2 g 30% beta carotene content palm oil carotene (LION), And after adding 90% phospholipid content RESHION P(Riken Vitamin Co., Ltd.)22g to the preparation fats and oils which mixed 40% alpha-tocopherol content Riken E oil (Riken Vitamin Co., Ltd.) 2.5g, and were warmed at 50 degrees C and mixing them enough, it was made to homogenize together with the protein solution prepared previously. Spray drying of this homogenization liquid was carried out with the spray dryer, and the 7.3 kg fortification constituent powder for childcare milk powder was obtained. The component presentation of the obtained constituent is shown in Table 2.

[0015]

[Table 2]

成分	含量 (重量%)
免疫グロブリン	27.1
ラクトフェリン	67.9
タウリン	0.07
アルギニン	0.68
シアリルオリゴ糖	0.1
コレステロール	0.41
リン脂質	0.27
ドコサヘキサエン酸	0.68
アラキドン酸	0.27
$\beta$ -カロチン	0.001
$\alpha$ -トコフェロール	0.014

[0016]

[Example 6]

Lactoferrin 50g [ which was obtained in 23g of immunoglobulin powder obtained in the manufacture and 3 example 1 of a fortification constituent and the example 2 ], 10g [ of sialyloligosaccharides prepared in the example 3 ], 0.2 g taurine (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), and arginine (consonance fermentation company) 4g was dissolved in 900ml of 50-degree C warm water, and the protein solution was prepared. On the other hand, they are cholesterol (Yoshikawa Oil Mill company) 3g and 30%DHA. 14g (MARUHA CORP.) of content bonito oils, 25% 8g (SUN-TGA25 and Suntory) of arachidonic-acid content fats and oils, 30%beta - Carotene content palm oil carotene (LION) 10mg, In and the preparation fats and oils which mixed 0.28 g 40% alpha-tocopherol content Riken E oil (Riken Vitamin Co., Ltd.), and were warmed at 50 degrees C After adding 90% phospholipid content RESHION P(Riken Vitamin Co., Ltd.)1.2g and mixing enough, it was made to homogenize together with the protein solution prepared previously, and fortification constituent 1L was obtained. After pouring 10ml of fortification constituents distributively at a time, cryopreservation of them was carried out at -20 degrees C. The component presentation of the obtained constituent is shown in Table 3.

[0017]

[Table 3]

成分	含量 (g/100ml)
免疫グロブリン	2. 3
ラクトフェリン	5. 0
タウリン	0. 0 2
アルギニン	0. 4
シアリルオリゴ糖	1. 0
コレステロール	0. 3
リン脂質	0. 1
ドコサヘキサエン酸	0. 4
アラキドン酸	0. 2
$\beta$ -カロチン	0. 0 0 0 3
$\alpha$ -トコフェロール	0. 0 1 1

[0018]

[Example 7]

Change of each component when adding component change of the lactation period of the effectiveness Homo sapiens mother's milk of this invention fortification constituent and this invention fortification constituent obtained in the example 6 to the common milk powder for puericulture is shown in Table 4. From this result, it was checked by using this invention fortification constituent that a component can be changed in the modified milk for sucklings generally marketed according to component change of mother's milk simple.

[0019]

[Table 4]

	タウリン	アルギニン	コレステロール	リン脂質	DHA	AA	シアリルオリゴ糖	$\beta$ -カロチン	$\alpha$ -トコフェロール	Ig	Lf
市販育粉 (13% 調乳)	4.6mg	53mg	4mg	24mg	9mg	1mg	7.5mg	5 $\mu$ g	0.35mg	50mg	5mg
母乳 (0~2 週)	5.9mg	86mg	26mg	30mg	38mg	17mg	100mg	34 $\mu$ g	1.38mg	240mg	500mg
育粉+ 本発明品 10ml	6.1mg	88mg	34mg	32mg	48mg	21mg	107mg	35 $\mu$ g	1.42mg	275mg	505mg
母乳 (2~4 週)	5.0mg	57mg	18mg	25mg	26mg	10mg	40mg	17 $\mu$ g	0.77mg	150mg	250mg
育粉+ 本発明品 5ml	5.1mg	68mg	19mg	27mg	28mg	11mg	57mg	20 $\mu$ g	0.87mg	160mg	255mg
母乳 (4~8 週)	4.5mg	42mg	10mg	20mg	14mg	5mg	26mg	5 $\mu$ g	0.41mg	85mg	100mg
育粉+ 本発明品 2ml	4.6mg	56mg	10mg	24mg	16mg	5mg	27mg	11 $\mu$ g	0.54mg	91mg	105mg

[0020]

[Effect of the Invention] By this invention, the fortification constituent which contains a taurine, an arginine, cholesterol, phospholipid, docosa-hexaenoic acid, an arachidonic acid, a sialyloligosaccharide, beta carotene, and the alpha-tocopherol by the specific ratio is offered. Furthermore, the fortification constituent containing an immunoglobulin and lactoferrin is offered. By adding to the modified milk for sucklings, this invention fortification constituent being nutritionally excellent, and being used simple, and changing capacity timely When the synthetic milk containing the component of different concentration for every lactation period can prepare simple and adds further the component which has biophylaxis functions, such as about [ not covering too much load ], an immunoglobulin, and lactoferrin, in a suckling's unripe metabolism The newborn infant immediately after a weak birth of the immunity force can be protected from various infection.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-99048

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月21日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	P I	
A 2 3 L	1/30	A 2 3 L	1/30
	1/302		1/302
	1/305		1/305
A 6 1 K	31/035	A 6 1 K	31/035
	31/185		31/185
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平3-256978	(71) 出願人	000006699 雪印乳業株式会社 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号
(22) 出願日	平成8年(1996) 9月27日	(72) 発明者	川上 浩 埼玉県川越市大字藤岡204-5
		(72) 発明者	井戸田 正 埼玉県川越市大字小堂513-7

(54) 【発明の名称】 栄養強化組成物

(57) 【要約】

【課題】 栄養強化組成物の提供。

【解決手段】 タウリン、アルギニン、コレステロール、リン脂質、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸、シアリルオリゴ糖、β-カロチン、及びα-トコフェロールを特定の比率で含有することを特徴とする、栄養強化組成物。さらに、前期組成物に免疫グロブリン及びラクトフェリンを含有することを特徴とする、栄養強化組成物。

【効果】 栄養学的に優れ且つ簡単に用いられるものであり、容量を適時変えながら乳児用調製乳に添加することによって、母乳に近い成分変化が人工栄養で実現でき、従来単一組成であった人工栄養の欠点を解消することができる。



(2)

特開平10-99048

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 組成物の乾燥重量100gに対し、タウリンを0.02～2重量％、アルギニン0.2～20重量％、コレステロール0.1～10重量％、リン脂質0.1～10重量％、ドコサヘキサエン酸0.2～20重量％、アラキドン酸0.1～10重量％、シアリルオリゴ糖0.05～20重量％、β-カロチンを0.001～0.1重量％、及びα-トコフェロール0.01～1重量％含有することを特徴とする栄養強化組成物。

【請求項2】 請求項1記載の栄養組成物100gに対し、重量換算で免疫グロブリン0.3～30重量％及びラクトフェリン0.7～70重量％を含有することを特徴とする栄養強化組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、タウリン、アルギニン、コレステロール、リン脂質、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸、シアリルオリゴ糖、β-カロチン、及びα-トコフェロールを特定の比率で含有することを特徴とする、栄養強化組成物に関する。さらに、前記組成物に免疫グロブリン及びラクトフェリンを含有することを特徴とする、栄養強化組成物に関する。本発明の栄養強化組成物は、栄養学的に優れ且つ簡便に用いられるものであり、容量を適時変えながら乳児用調製乳に添加することによって、母乳に近い成分変化が人工栄養で実現でき、従来単一組成であった人工栄養の欠点を解消することができる。

【0002】

【従来の技術】現在市販されている乳児用調製粉乳は、出生直後から9カ月頃までの成熟児を対象に使用されている。したがって、出生直後の新生児も、体重が10kgに近い9カ月児も、哺乳量が異なるために摂取量には変化があるものの、同じ組成（成分）の乳児用調製粉乳を飲んでいることになる。しかしながら、母乳は分娩直後に分泌される初乳（分娩後～5日）と、その後の移行乳（6～14日）、及び15日目以降の成熟乳で、含まれる成分の含量だけでなく、その種類も大きく異なることが知られている。このような中、ヨーロッパでは乳児の月齢をいくつかの区分に分け、それぞれの月齢に適した成分を含む粉乳が市販されている。たとえば、スウェーデンでは、出生後～1カ月、2カ月～3カ月、4カ月～5カ月、6カ月～7カ月、8カ月以降で使用する月齢を限定した粉乳が使用されている。しかしながら、それぞれの粉乳に含まれる成分の違いは、蛋白質とミネラルの含量だけであり、各泌乳期ごとの母乳に特徴的に含まれる個々の成分（たとえば、免疫グロブリン・ラクトフェリン・シアリルオリゴ糖・β-カロチンなど）の量や種類を調整したものではない。又、従来から低出生体重児を対象に、母乳成分を補うことを目的とした母乳強化剤（Human milk fortifier）という栄養強化組成物が市販

2

されている。しかしながら、この栄養強化組成物は、低出生体重児が必要とする栄養素（蛋白質及びミネラル）の量が母乳だけでは不足することから、母乳のもつ利点を生かしながら、母乳に不足する蛋白質とミネラル成分だけを強化したものであり、使用対象を低出生体重児に限定している。すなわち、蛋白質としては、通常の乳児用調製粉乳には十分含まれる牛乳蛋白質（カゼイン及び乳清蛋白質）を強化しているだけで、ミネラル成分としては、ナトリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、鉄などを強化しているだけである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、上述の状況に鑑み、各泌乳期ごとの母乳に特徴的に含まれる免疫グロブリン、ラクトフェリン、シアリルオリゴ糖、β-カロチンなどの個々の成分を含む成分濃縮強化物を鋭意研究した結果、蛋白質やミネラルの含量だけを変えるのではなく、これら個々の成分を特定の量で配合することにより、栄養学的に優れ、且つ簡便に用いられる栄養強化組成物を見出した。よって本発明は、容量を適時変えながら乳児用調製粉乳に添加することによって、母乳に近い成分変化が人工栄養で実現でき、従来単一組成であった人工栄養の欠点を解消することができる栄養強化組成物を提供することを課題とする。

【0004】

【解決するための手段】本発明は、タウリン、アルギニン、コレステロール、リン脂質、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸、シアリルオリゴ糖、β-カロチン、及びα-トコフェロールを特定の比率で含有することを特徴とする栄養強化組成物、さらに免疫グロブリン及びラクトフェリンを含有することを特徴とする、栄養強化組成物に関する。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明栄養強化組成物は、組成物の乾燥重量100gに対しタウリン0.02～2g、アルギニン0.2～20g、コレステロール0.1～10g、リン脂質0.1～10g、ドコサヘキサエン酸0.2～20g、アラキドン酸0.1～10g、シアリルオリゴ糖0.05～20g、β-カロチン0.001～0.1g及びα-トコフェロール0.01～1gを含む。又、感染症の予防のような生体防御機能を高めるために、前記栄養強化組成物100gに対し、免疫グロブリン0.3～30g及びラクトフェリン0.7～70gを加えてもよい。この栄養強化組成物を通常の育飼調乳液100mlあたり、出生後～2週目には0.1～10g、2週～1カ月には0.02～2g、1カ月～2カ月には0.01～1gというように、添加量を適時変えながら加えることによって、母乳に近い成分変化が人工栄養でも実現できる。又、この栄養強化組成物は液状で利用してもよく、その場合には-20℃で凍結保存することが望ましい。液状栄養強化組成物100ml当たり、

(3)

特開平10-99048

3

タウリン0.005~0.5g、アルギニン0.05~5g、コレステロール0.01~1g、リン脂質0.01~1g、ドコサヘキサエン酸0.05~5g、アラキドン酸0.01~1g、シアリルオリゴ糖0.01~5g、 $\beta$ -カロチン0.05~5mg、及び $\alpha$ -トコフェロール0.001~0.1gが含まれる。又、この液状栄養強化組成物に、100mlあたり免疫グロブリン0.02~5g及びラクトフェリン0.05~10gを加えてもよい。これらの場合、液状栄養強化組成物は、通常の乳児用調製粉乳の調乳液100mlあたり、出生後2週目には10~5ml、2週~1ヵ月には5~3ml、1ヵ月~2ヵ月には3~1mlというように、容量を適時変えながら添加することによって、母乳に近い成分変化が人工栄養でも実現できるようになる。

【0006】さらに、本発明における栄養強化組成物には、乳児にとって重要な成分であるビタミン類(A、B1、B2、B6、B12、C、D、K、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、イノシトール、コリンなど)、ポリアミン類(スベルミン、スベルミジンなど)、核酸類(ヌクレオチド、ヌクレオチド、DNA、RNAなど)、ミネラル類(カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、銅、鉄、亜鉛、イオウ、セレン、ヨウ素、塩素、リンなど)、有機酸類(クエン酸、プロピオン酸、酢酸、乳酸、ヒルピン酸など)、酵素類(リゾチーム、ラクトパーオキシダーゼ、リパーゼなど)を適時添加することもできる。このような栄養強化組成物を用いることによって、従来単一組成であった人工栄養の欠点を解消できる。又、泌乳期ごとに異なる濃度の成分を含む人工乳を摂取することによって、乳児の未熟な代謝機能に過度の負荷をかけないばかりか、生体防御機能のある成分(免疫グロブリン、ラクトフェリン)も添加することによって、免疫力の弱い出生直後の新生児をさまざまな感染から守ることもできる。

【0007】本発明による乳児用調製乳用強化物を構成する成分は、市販されている素材、あるいは食品として使用できるものであれば、特にその由来は限定されない。例えば、免疫グロブリンとしては、ウシ初乳粉末、あるいは牛乳、ヤギ乳、人乳などの初乳を脱脂した後、分画分子量100,000の限外ろ過膜(UF膜)で濃縮することにより、免疫グロブリン素材を調製することができる。又、妊娠中の動物に特定の抗原を免疫し、出産後に分泌される特定の抗原に対する抗体を含有する免疫乳を脱脂し、同様の方法で調製した濃縮乳を免疫グロブリン素材として用いることもできる。ラクトフェリンとしては、特開昭63-255300号の方法などに準じ、牛乳、ヤギ乳、あるいは人乳などの脱脂乳を硫酸化した不溶性の担体(硫酸化セルロファインなど)に通液し、特異的に吸着したラクトフェリンを、高イオン強度の溶液で回収して調製する、あるいは、ヒトラクトフェリンの遺伝子を組み込んだ酵母・担子菌・大腸菌などの微生物

4

(Biotechnology, vol.13, p498, (1995))が産生する組換え型ヒトラクトフェリンを用いることができ、これらは市販されている。タウリンとしては、特開昭59-73561号の方法などに準じ、タコ、イカ、アコヤガイなどの魚介類を煮た煮汁から、活性炭、イオン交換樹脂などを用いて精製する、あるいは、ウシやブタなどの胆汁を加水分解して調製することができ、これらは天然食品添加物として市販されている。アルギニンとしては、例えばゼラチンを加水分解して得ることができ、これは天然食品添加物として市販されている。コレステロールとしては、卵黄、バターオイル、魚油、羊毛ロウ(ラノリン)などから精製したものが用いられ、これらは市販されている。リン脂質としては、大豆、卵黄、牛乳などから精製したレシチンなどが用いられ、これらは市販されている。ドコサヘキサエン酸としては、カツオやマグロなどの魚油や、藻油などを用いることができる。アラキドン酸としては、卵黄、魚、藻などの油を原料油脂として用いることができ、これらはアラキドン酸素材として市販されている。シアリルオリゴ糖としては、特開昭59-184197号の方法などに準じ、牛乳や動物臓器から調製したシアリ糖結合オリゴ糖を用いることができる。 $\beta$ -カロチンとしては、パーム油、ばんじん、マンゴー、あんずなどの植物から抽出したものが用いられ、これらは天然食品添加物として市販されている。 $\alpha$ -トコフェロールとしては、大豆油、綿実油、コーン油、小麦胚芽油、米ぬか油などを原料に精製したものが用いられ、これらは天然食品添加物として市販されている。

【0008】

【実施例】以下の実施例をもって本発明をより詳細に説明するが、これらは単に例示するのみであり、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0009】

【実施例1】

免疫グロブリンの調製

ウシ初乳10Lを遠心分離(3,000 x G, 10 min, 5℃)により脱脂した後、分画分子量100,000の膜を設置した限外ろ過装置ダイアフローホローファイバースystem DC10L(アミコン社)で10倍に濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して免疫グロブリン500gを得た。

【0010】

【実施例2】

ラクトフェリンの調製

脱脂乳200Lを硫酸化セルロファイン(富士紡績社)を充填したカラム(4cm x 30cm)に通液し、特異的に吸着したラクトフェリンを、1M食塩水で溶出させて分離した。溶出液を電気透析装置TS-2-10(TOKUYAMA)で脱塩した後、凍結乾燥してラクトフェリン40gを得た。

【0011】

【実施例3】

5

シアリルオリゴ糖の調製

チーズ製造時に得られたホエイ800Lを、分画分子置10,000の膜を設置した限外ろ過装置UF-1-LAB (Filtration Engineering社)で処理し、透過液を回収した。透過液を5℃で冷却して沈殿物を除去した後、上清液を除イオン交換樹脂Dowex 1 x 4 酢酸型 (15 cm x 50 cm) に通液してシアリルオリゴ糖を吸着させ、1M酢酸ナトリウム溶液で溶出させて回収した。溶出液を電気透析装置TS-2-10 (TOKUYAMA) で脱塩した後、シアリルオリゴ糖80gを得た。

[0012]

[実施例4]

栄養強化組成物の製造・1

タウリン (田辺製薬社) 5 g、アルギニン (協和発酵社) 50 g、及び実施例3で調製したシアリルオリゴ糖60 gを50℃の温水1 Lに溶解した。一方、コレステロール (吉川製油社) 30 g、30% DHA 含有カツオ油 (マルハ社) 170 g、25% アラキドン酸含有油脂 (SUN-TGA25、サントリー社) 80 g、30% β-カロチン含有バーム油カロチン (ライオン社) 0.2 g、40% α-トコフェロール含有理研Eオイル (理研ビタミン社) 2.5 gを混合して50℃に加温した調合油に、90% リン脂質含有レシオンP (理研ビタミン社) 22 gを加えた後、先に調製したアミノ酸溶液とともに均質化させた。この均質化液を Pulvis Spray Dryer Model GB-21 (YAMATO) で噴霧乾燥し、乳児用調製乳栄養強化組成物粉末400 gを得た。得られた組成物の成分組成を、表1に示す。

[0013]

[表1]

成分	含量 (重量%)
蛋白質	14.0
脂質	65.0
タウリン	1.2
アルギニン	11.9
シアリルオリゴ糖	14.3
コレステロール	7.1
リン脂質	4.8
ドコサヘキサエン酸	11.9
アラキドン酸	4.8
β-カロチン	0.01
α-トコフェロール	0.24

[0014]

[実施例5]

栄養強化組成物の製造・2

初乳粉末 (日本プロテン社) 2 kg、ラクトフェリン (日本プロテン社) 5 kg、タウリン (田辺製薬社) 5 g、アルギニン (協和発酵社) 50 g、及び実施例3で調製したシアリルオリゴ糖8 gを50℃の温水45 kgに溶解してタンパク質溶液を調製した。一方、コレステロール (吉川製油社) 30 g、30% DHA 含有カツオ油 (マルハ社) 170 g、25% アラキドン酸含有油脂 (S

(4)

特開平10-99048

6

UN-TGA25、サントリー社) 80 g、30% β-カロチン含有バーム油カロチン (ライオン社) 0.2 g、及び40% α-トコフェロール含有理研Eオイル (理研ビタミン社) 2.5 gを混合して50℃に加温した調合油に、90% リン脂質含有レシオンP (理研ビタミン社) 22 gを加えて十分混ぜた後、先に調製したタンパク質溶液と合わせて均質化させた。この均質化液をスプレードライヤーで噴霧乾燥し、育児粉乳用栄養強化組成物粉末7.3 kgを得た。得られた組成物の成分組成を、表2に示す。

[0015]

[表2]

成分	含量 (重量%)
免疫グロブリン	27.1
ラクトフェリン	67.9
タウリン	0.07
アルギニン	0.68
シアリルオリゴ糖	0.1
コレステロール	0.41
リン脂質	0.27
ドコサヘキサエン酸	0.68
アラキドン酸	0.27
β-カロチン	0.001
α-トコフェロール	0.014

[0016]

[実施例6]

栄養強化組成物の製造・3

実施例1で得た免疫グロブリン粉末23 g、実施例2で得たラクトフェリン50 g、実施例3で調製したシアリルオリゴ糖10 g、及びタウリン (田辺製薬社) 0.2 g、アルギニン (協和発酵社) 4 gを50℃の温水900 mlに溶解してタンパク質溶液を調製した。一方、コレステロール (吉川製油社) 3 g、30% DHA 含有カツオ油 (マルハ社) 14 g、25% アラキドン酸含有油脂 (SUN-TGA25、サントリー社) 8 g、30% β-カロチン含有バーム油カロチン (ライオン社) 10 mg、及び40% α-トコフェロール含有理研Eオイル (理研ビタミン社) 0.28 gを混合して50℃に加温した調合油に、1.2 gを加えて十分混ぜた後、先に調製したタンパク質溶液と合わせて均質化させ、栄養強化組成物1 Lを得た。栄養強化組成物は、10 mlずつ分注した後、-20℃で凍結保存した。得られた組成物の成分組成を、表3に示す。

[0017]

[表3]

(5)

特開平10-99048

7

8

成分	含量 (g/100ml)
免疫グロブリン	2.3
ラクトフェリン	5.0
タウリン	0.02
アルギニン	0.4
シアリルオリゴ糖	1.0
コレステロール	0.3
リン脂質	0.1
ドコサヘキサエン酸	0.4
アラキドン酸	0.2
β-カロチン	0.0003
α-トコフェロール	0.011

## \*【実施例7】

## 本発明栄養強化組成物の効果

ヒト母乳の泌乳期の成分変化、及び実施例6で得られた本発明栄養強化組成物を一般的な育児用粉乳に添加した時の各成分の変化を、表4に示す。この結果より、本発明栄養強化組成物を用いることにより、一般に市販されている育児用調製乳を、簡便に母乳の成分変化に合わせて成分を変更することができることが確認された。

【0019】

10 【表4】

【0018】

\*

	タウリン	フェリン	α-1,3D-4	β-1,3D-4	DHA	AA	17:0/18:0	β-hydroxy	α-1,3D-4	Ig	LF
母乳 (13% 濃乳)	4.6mg	53mg	4mg	24mg	9mg	1mg	7.5mg	5μg	0.35mg	50mg	5mg
母乳 (0~2 週)	5.5mg	85mg	26mg	30mg	30mg	17mg	100mg	34μg	1.33mg	240mg	500mg
母乳 + 本発明品 10ml	6.1mg	88mg	34mg	32mg	48mg	21mg	107mg	35μg	1.42mg	273mg	505mg
母乳 (2~4 週)	5.0mg	57mg	12mg	25mg	26mg	12mg	40mg	17μg	0.77mg	150mg	250mg
母乳 + 本発明品 5ml	5.1mg	64mg	19mg	27mg	28mg	11mg	57mg	20μg	0.87mg	160mg	255mg
母乳 (4~8 週)	4.5mg	42mg	10mg	20mg	14mg	5mg	26mg	5μg	0.41mg	85mg	100mg
母乳 + 本発明品 2ml	4.6mg	56mg	10mg	24mg	16mg	5mg	27mg	11μg	0.54mg	91mg	105mg

【0020】

【発明の効果】本発明により、タウリン、アルギニン、コレステロール、リン脂質、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸、シアリルオリゴ糖、β-カロチン、及びα-トコフェロールを特定の比率で含有する、栄養強化組成物が提供される。さらに、免疫グロブリン及びラクトフェリンを含有する、栄養強化組成物が提供される。本発明栄養強化組成物は、栄養学的に優れ且つ簡便に用いられ

※れるものであり、容量を適時変えながら乳児用調製乳に添加することにより、泌乳期ごとに異なる濃度の成分を含む人工乳が簡便に調製でき、乳児の未熟な代謝機能に過度の負荷をかけないばかりか、免疫グロブリン、ラクトフェリンなど生体防御機能のある成分をさらに添加することによって、免疫力の弱い出生直後の新生児をさまざまな感染から守ることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>9</sup>

識別記号

FI

A61K 31/195  
31/20  
31/355  
31/575  
31/66  
31/70  
38/16  
39/395

ADD

A61K 31/195  
31/20  
31/355  
31/575  
31/66  
31/70  
39/395  
37/14

ADDY